

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

Сидоренко Г.И., Золотухина С.Ф., Буко И.В., Ковкова А.В.,  
Карпова И.С.

*Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск*

The prevalence of cardiovascular diseases lets to consider the prevention and treatment as a priority research direction in medicine. The most important stage of cardiovascular diseases prevention is connected with the elaboration of conception of risk factors determining the conditions of origin and progressing of this pathology. The different aspects of lipid metabolism have been studied more over. In the number of metabolic risk factors hyperhomocysteinemia is included too. The high concentration of plasma homocystein (Hcy) causes the high mortality from cardio-vascular diseases and thrombotic events. Taking into consideration the important role of endothelium dysfunction in processes of atherogenesis it is necessary to pay attention to the wide spectrum of Hcy negative effects on endothelial blood vessels received in experiments in vivo:

- Damage and dose-dependent increasing of endothelial cell aging
- Inhibition of growth of endothelial vascular cells, associated with the reduction of DNA methylening and gene expression specific changes
- The increasing of smooth muscle cell proliferation
- Accumulation of collagen evoked by induction of metalloproteinase-1
- The alteration of adrenergetic vasoconstriction of resistive arteries.

Studying Hcy concentration in blood of smokers the tendency to its increasing accompanied by the growth of some parameters of free-radical lipid peroxidation has been detected. (dien conjugate - DC and substrates reacted with tiobarbithuric acid and positive correlation of Hcy level with the general cholesterol concentration  $-r=0,632 \pm 0,27$ ,  $P < 0,065$  and cholesterol lipoproteins of low density  $r=+0,647 \pm 0,27$ ,  $P < 0,65$ .) All these results correlated with the data of multiple investigations of acidifying process activation in smokers.

Homocystein concentration in blood plasma of normal donors is lower (average 34%) than in patients with dyslipidemia. The intensive study of NO role lets to make a hypothesis that dysfunction of endothelium is preceded to the development of atherosclerotic damage of vascular wall. In this connection it is necessary to note the alteration of functional activity of endothelium with metabolic risk factors and its rehabilitation after the correction of these factors.

In recent years the series of publications concerning new risk factor of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis as asymmetric dimethylarginine (ADMA) endogenous NOS inhibitor has been appeared. In

fact ADMA is a physiological concurrent of NO. Plasma level of ADMA is elevated in individuals with hypercholesterinemia, atherosclerosis, hypertension, chronic renal failure, chronic heart failure. In evaluation of ADMA concentration in blood NO synthesis has reduced and impaired endothelium – dependent vasodilatation . The authors postulated that ADMA is a novel marker of cardiovascular risk.. The detection of hierarchy of above mentioned factor interrelation and concrete mechanisms became the object of active investigations.

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах заставляет считать профилактику и лечение приоритетным направлением здравоохранения и медицинской науки. Это относится и к Республике Беларусь, где смертность от болезней кровообращения составляет 52,5% (1).

Чрезвычайно важный этап профилактики сердечно-сосудистых заболеваний связан с разработкой концепции факторов риска, которые определяют условия возникновения и прогрессирования этой патологии. Особенно важную роль играют модифицируемые факторы, на которые возможно воздействовать (2). Сюда относятся образ жизни, курение, физическая активность, режим питания и поведение человека в обществе, а также ряд метаболических факторов.

Наиболее изучены различные аспекты липидного обмена. Эти исследования, раскрывшие особенности метаболизма липопротеинов и механизм семейно-наследственных форм дислипидемий, явились стимулом для разработки нескольких поколений фармпрепаратов, эффективно влияющих на течение атеросклероза.

Располагая этими возможностями, клиницисты, опираясь на результаты кооперативных исследований, в течение последнего десятилетия пытались определить оптимальные уровни различных компонентов липидного спектра крови, которые следует стремиться достичь при проведении лечебных и профилактических мероприятий, определить "целевые" уровни холестерина для первичной и вторичной профилактики.

В Европе и США такие целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) были предложены для использования в клинической практике. Однако в последнее время результаты мета-анализов выявили настораживающие тенденции при практическом использовании концепции «целевых» уровней холестерина, говорящие о риске существенного снижения концентрации этого соединения в крови. Фактически один риск заменялся другим: резкое снижение уровня холестерина сопровождалось возрастанием риска возникновения депрессии и увеличения числа самоубийств. Это подтвердили исследования, проведенные в Турции (3), Чехии (4), Корее (5), согласно

которым низкий уровень холестерина и риск самоубийства в популяции коррелируют (отрицательная корреляция  $r = -0,347$ ,  $p = 0,007$ ). В этой связи увеличился поток исследований, посвященных взаимодействию различных факторов риска и поиск воздействий, способных оказывать комплексное благоприятное влияние на различные факторы.

В число метаболических факторов риска в течение последних десятилетий в качестве независимого и сильного фактора вошла и гипергомоцистеинемия. Высокое содержание гомоцистеина плазмы (Нсу) обуславливает высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и их тромботических осложнений (6).

Учитывая важную роль дисфункции эндотелия в процессах атерогенеза, обращает на себя внимание широкий спектр негативных эффектов Нсу на эндотелий кровеносных сосудов, полученный в экспериментах *in vitro* (7):

- Повреждение и дозозависимое ускорение старения эндотелиальных клеток.
- Ингибирование роста эндотелиальных клеток сосудов, ассоциированное со снижением метилирования ДНК и специфическими изменениями экспрессии генов.
- Усиление пролиферации гладкомышечных клеток.
- Накопление коллагена, возможно вызванное индукцией металлопротеиназы-1.
- Нарушение адренергической вазоконстрикции резистивных артерий.

Можно полагать, что некоторые из этих эффектов реализуются и *in vivo*, причем именно на уровне эндотелия кровеносных сосудов осуществляется патогенетическое взаимодействие ряда метаболических факторов риска. В этой связи мы считаем целесообразным привести некоторые из полученных нами результатов, свидетельствующие о взаимоотношениях повышенного уровня Нсу в крови с другими модифицируемыми факторами риска.

Так, при исследовании концентрации Нсу в крови курильщиков была обнаружена тенденция к ее увеличению, сопровождавшаяся ростом некоторых параметров свободно-радикального окисления липидов (диеновых конъюгатов – ДК и субстратов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой – ТБКРС) (Таблица 1); а также положительная корреляция уровня Нсу с содержанием общего холестерина (ОХС) ( $r=+0,632\pm 0,27$ ,  $p\leq 0,05$ ) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ( $r=+0,647\pm 0,27$ ,  $p\leq 0,05$ ). Эти результаты хорошо согласуются с данными многочисленных исследований об активации окислительных процессов при табакокурении (8).

Таблица 1

**Содержание Нсу, ТБКРС, диеновых конъюгатов и в крови  
курильщиков**

Показатель	Курящие (n=10)	Некурящие (n=20)	P
Нсу, мкмоль/л	16,6±2,1	12,4±1,8	нд
ТБКРС, нмоль/л	4,81±0,12	2,14±0,08	<0,001
ДК, ммоль/л	30,4±3,2	22,4±2,9	нд

Содержание гомоцистеина в плазме крови здоровых доноров было в среднем на 34% ниже, чем у обследуемых с дислипидемией и избыточной массой тела.

Таблица 2

**Концентрация Нсу и показатели липидного спектра плазмы  
крови при дислипидемии**

Показатель	Здоровые n = 10	Здоровые с ДЛП n = 12
tНсу, мкмоль/л	7,9 ± 0,6	11,9 ± 1,4*
ОХС, моль/л	4,98 ± 0,15	6,92 ± 0,24*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,88 ± 0,08	1,27 ± 0,36
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09 ± 0,14	4,3 ± 0,31*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48 ± 0,06	0,55 ± 0,05
ТГ, моль/л	1,24 ± 0,17	1,82 ± 0,54

Примечание: \* - уровень значимости  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми лицами.

Наличие отмеченных выше метаболических нарушений (гипергомоцистеинемия, дислипидемия) у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) приводило к нарушениям вазомоторной функции сосудистого эндотелия (по данным исследования с помощью ультразвука высокого разрешения). Из данных, представленных в Таблице 3 следует, что у больных ХИБС I-III ФК с гипергомоцистеинемией и гиперхолестеринемией при проведении пробы с реактивной гиперемией характеристики эндотелий-зависимого ответа плечевой артерии на предлагаемый стимул существенно отличаются не только от параметров, полученных у здоровых лиц; но также и от результатов пробы, выполненной в сопоставимой группе больных без указанных метаболических нарушений, причем эти изменения касались как скоростных характеристик кровотока, так и изменения диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию. Выявленные изменения могут свидетельствовать о более выраженных повреждениях в системах синтеза и высвобождения оксида азота сосудистой стенкой больных ИБС с сопутствующими метаболическими нарушениями.

Таблица 3

**Вазомоторная функция эндотелия у больных ХИБС  
с метаболическими нарушениями**

Показатель	Пациенты с метаболическими нарушениями (n=17)	Пациенты без метаболических нарушений (n=12)	Здоровые добровольцы (n=12)
tHcy, мкмоль/л	21,2±1,0****	14,2±1,1	12,4±1,8
ОХС, моль/л	6,56±1,4	5,1±0,52	4,98±0,15
Исходный ДПА, мм	3,32±0,12	3,46±0,08	3,1±0,11
Исходная V, м/сек	0,66±0,08	0,41±0,04	0,59±0,07
Потоком вызванная дилатация, %	5,12±1,41****	7,8±1,1****	15,9±1,25
Изменение V на РГ, %	0,21±0,07	0,31±0,06±	0,37±0,04
K	0,26±0,05**	0,44±0,09	0,56±0,10

Примечание: Уровень значимости указан : \* -  $P<0,05$ ; \*\* -  $P<0,02$ ; \*\*\* -  $P<0,014$ ; \*\*\*\* -  $P<0,001$

Исключительно важная роль нормального функционирования эндотелия была выяснена в последние десятилетия. Эти исследования были удостоены Нобелевской премии в 1998 г. Речь идет о важной паракринной функции эндотелия, связанной с выработкой эндотелий-релаксирующего фактора, структура которого была определена как монооксид азота – NO. Этот фактор обеспечивает не только локальную регуляцию сосудистого тонуса, но и ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, оказывая влияние на адгезию моноцитов и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры.

NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами фермента NO-синтазы (NOS). Известно, что NO – лабильная молекула, срок жизни которой определяется несколькими секундами. Однако при включении NO в состав динитрозильных комплексов железа достигается постепенное высвобождение активного начала. Фактически речь идет о физиологически активном депо NO (9). Это депонирование осуществляется в сосудистой стенке при любом повышении уровня NO независимо от вызвавшей его причины.

Интенсивное изучение роли NO позволило сформулировать гипотезу, что дисфункция эндотелия предшествует развитию атеросклеротического повреждения сосудистой стенки (10). В связи с этим важно отметить наличие связи нарушений функциональной активности эндотелия с метаболическими факторами риска и восстановление ее после коррекции этих факторов (11).

В течение последнего года появилась серия публикаций о новом факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, в виде ассиметричного диметиларгинина (АДМА) (12). Как удалось выяснить, АДМА – это эндогенный ингибитор NO-синтазы, вызывающий локальную вазоконстрикцию при внутриартериальном введении. Фактически АДМА является физиологическим конкурентом NO.

Последние данные свидетельствуют о том, что уровень АДМА увеличен в плазме людей с гиперхолестеринемией, атеросклерозом, гипертензией, хронической почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью. При возрастании содержания этого соединения в крови уменьшается синтез NO, что ведет к ухудшению эндотелий-зависимой вазодилатации. Таким образом, можно считать, что АДМА – это **новый маркер сердечно-сосудистого риска**. Образно его роль была отражена в заголовке недавней публикации "Когда эндотелий никак не может сказать "NO" (13). Именно этот фактор является предиктором осложнений после ангиопластики (14).

Выяснение иерархии взаимосвязей указанных выше метаболических факторов и конкретные механизмы, лежащие в основе их влияния на функциональную активность эндотелия, в настоящее время являются объектом активных исследований.

Разработка в рамках этих исследований концепции взаимодействия метаболических факторов риска несомненно имеет существенное позитивное значение, ибо открывает дорогу для целенаправленной эффективной коррекции выявленных нарушений.

#### *Литература*

1. Манак Н.А., Русецкая В.Г. //Итоги и перспективы деятельности кардиологической службы Республики Беларусь. Сб. IV съезд кардиологов Республики Беларусь, 2000, Минск; 3-8.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А. и др. Сердечно-сосудистые и другие хронические неинфекционные заболевания: ситуация и возможности профилактики в России. Международный медицинский журнал. 2003, №1: 16-21.
3. Atmaca M., Kuloglu M., Tezcan E. et al. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. Acta Psychiatr. Scand.; 2003 Sep.; 108(3): 208-14.
4. Vevera J., Zukov J., Morcinek T. et al. Cholesterol concentrations in violent and non violent women suicide attempters; Sur. Psychiatr. 2003; Feb.; 18(1): 23-7.
5. Lee H.J., Kim Y.K. Serum lipid levels and suicide attempts; Acta Psychiatr. Scand. 2003; Sep.; 108(3): 215-21.

6. Den Heijer M., Roserdaal F.R., Blow H.J. et al Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis: Thromb.Haemost., 1998; Dec.; 80(6): 874-877.
7. Bolander-Gouaille K. Focus on homocysteine and its metabolism. // 2002. - P. 35-39
8. Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. et al. Homocysteine, vitamin status and risk vascular disease // Europ Heart J.- 1999.- Vol.20.- P.1234-1244.
9. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. //Биохимия; 1998; 63; №7: 924-38.
- 10.Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. Lancet; 1992; 340: 1111-15.
- 11.Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review. Clin. Cardiol. 1997; 20: 426-32.
- 12.Böger R.H. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. Cardiovascular Research; 2003(59): 824-833.
- 13.Boger R.H. When the endothelium cannot say “No” anymore. ADMA, an endogenous inhibitor of NO synthase, promotes cardiovascular disease. Europ. Heart J., 2003; 24: 1901-1902.
- 14.Lu Tse-Min, Ding Yu-An, Lin Shing-Jong et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. Europ. Heart J., 2003 24: 1952-1959.

## МНОЖЕСТВЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РЕЛАКСИИ ЭНДОТЕЛИАЛИЙЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ. ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ

Солодков А.П., Лазуко С.С.

*Государственный медицинский университет, г.Витебск*

In present time some proofs of universal mechanism which lets to explain most problems being the sequences of EDHF and observing in all blood vessels and kinds of animals have been received .

Phenomena of endothelium-dependent hyperpolarization according which: 1. in membrane of endotheliocyte SK ca and/or IK ca channels have been activated: 2. endothelial vasorelaxing substances have been released. All these phenomena have been occurred due to the increasing of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and as a result of it hyperpolarization of endothelial and smooth muscular cells have appeared step by step.